

野入 千絵 内容の要旨

氏 名	野入 千絵
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 1286 号
学位授与の日付	平成 27 年 5 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 1 項第 4 号に該当

学位申請論文タイトル及び掲載誌

Clinical significance of fractional magnesium excretion (FEMg) as a predictor of interstitial nephropathy and its correlation with conventional parameters

腎間質障害予測因子としての尿中マグネシウム排泄率測定 of 臨床的意義

Clinical and Experimental Nephrology 2015 年 2 月 16 日 受理

学位審査委員 (主査) 教授 岡田 浩一

(副査) 教授 三村 俊英、教授 名越 澄子、教授 千本松 孝明

論文内容の要旨

目的：腎尿細管間質性障害 (TIN) ではしばしば明確な尿異常を欠き、診断や病勢把握が困難となる場合も少なくない。TIN では尿中マグネシウム排泄が亢進することが古くから知られており、また組織学的障害度と尿中マグネシウム排泄率 (FEMg) が相関することも明らかにされているが、腎生検自体が急性間質性腎炎で行われることが多く、必ずしも慢性進行性の TIN を解析したものとは言いがたい。今日広く用いられている TIN の臨床的パラメーターには尿中 NAG 及び $\beta 2$ -microglobulin 排泄とがあるが、FEMg とこれらのパラメーターとの関連についてはこれまで検討されていない。本研究では従来の TIN パラメーターとの比較を通じ、FEMg の臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

研究方法：当科加療中の 94 例の成人患者で、主として腎生検にて組織学的に診断された症例 (慢性糸球体腎炎 38 例、尿細管間質性腎炎 22 例、高血圧性腎硬化症 21 例、糖尿病腎症 6 例、ループス腎炎 5 例、その他 2 例) を対象に後方視的解析を行った。

結果：尿細管間質障害のパラメーターとして知られる NAG の尿中排泄量にて層別化したところ、高 NAG index 群 (尿中 NAG/Cr 比の中央値を上回った例、 $n=47$) で FEMg が有意に高値を示した ($p=0.017$)。層別化解析にて有意差を認めたパラメーターを中心に単回帰解析を行ったところ、FEMg のみが NAG 排泄と有意な相関を示した ($R=0.60$)。重回帰解析にても NAG index の予測因子としての FEMg の有意性が確認された。一般に尿中電解質排泄率は機能ネフロン数の減少と反比例して増加することが知られており、FEMg についても eGFR との逆相関が認められた。しかし $eGFR \geq 30$ mL/min の症例に限定すると、この逆相関は消失することから、機能ネフロン数が保たれていれば、FEMg は GFR より間質障害度に大きく影響されることが示された。一方 FEMg と NAG index の相関を疾患群別に見てみると、糸球体障害が主体と考えられる腎炎群では両者の相関は見られず、逆に間質障害が主体と考えられる間質障害群では相関を示した。有意な相関関係のない症例の尿中 NAG

排泄の増加は主として糸球体障害に伴うものと考えられ、この結果は TIN に対する選択性は FEMgの方が NAG index より高いことを示唆したものと考えられた。

考察：今回の検討により FEMg は NAG index と相関を示し、腎間質障害の臨床的パラメーターとして用いる事が示された。間質の組織学的障害度と FEMg との相関については、既に先行論文で示されているが、日常臨床で頻用される NAG index との関連を検討した研究はなく、臨床的価値の高い結果が得られたと考えられる。

糸球体障害と間質障害の優位性を異にする 3 病態（糸球体腎炎、高血圧性腎硬化症、間質性腎炎）別の解析では、間質性腎炎群で FEMg と NAG index が有意な相関を示した一方、糸球体腎炎群では相関が見られず、また腎硬化症群では FEMg と共に eGFR と相関を示した。この結果から糸球体腎炎における NAG 排泄増加は、糸球体障害に続発する間質障害、糸球体濾過の低下、蛋白尿に伴う近位尿細管障害などが複合的に作用した結果と推測され、間質障害の parameter としての NAG 排泄増加の意義は少ないと考えられた。また腎硬化症でも細動脈硬化に伴う虚血性尿細管間質障害と共に糸球体濾過の低下そのものが NAG 排泄に影響していると考えられ、やはり間質障害に対する NAG 排泄増加の意義は相対的に少ないと考えられた。従って糸球体障害や蛋白尿増加に伴う間質障害を臨床的に除外し、間質障害有意の病変を推定する上で FEMg と NAG 排泄率の組み合わせは臨床的に有用と考えられた。

一般に電解質の排泄率は残存機能ネフロン数に大きく影響されることが知られており、高度の腎機能障害例では、FEMg は間質障害より機能ネフロン数に左右されてしまうと考えられる。本研究の解析により、FEMg を間質障害の指標として用いるには一定数以上の機能ネフロン数が維持されている必要があり、eGFR ≥ 30 mL/min の症例に適用されるべきと考えられる。

間質障害に伴い FEMg が増加する機序は不明だが、Deekajorndech らは、尿細管周囲毛細血管(PTCs)の血流とマグネシウム排泄が逆相関することを報告しており、間質障害の原因となる虚血や酸化ストレスの増大がマグネシウム輸送に影響を与えている可能性が示唆されている。FEMg の判定基準としては、低 NAG index 群の FEMg の 95%信頼区間の上限が 6.4%であり、先行論文の報告でも FEMg が 5-6%以上を有意な上昇としている結果と矛盾しないことから、eGFR ≥ 30 で FEMg $\geq 6.0\%$ を間質障害判定の基準と出来るのではないかと考えられる。

結論：FEMg は間質障害の臨床的指標として有用であり、NAG index と組み合わせることで、非侵襲的な間質障害の診断精度向上に寄与しうると考えられる。